

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
(UAB)

Autor: **Xavier Pla i Salas**

Títol: **La Sarcoidosi a Osona: Revisió
retrospectiva 1983-2011**

Coautors: Carlos Julio Azuaje, Cora Loste, Gianni Lucchetti,
Meritxell Feliu, Pere Roura.

Director de Treball: **Joaquim Oristrell**

Treball de recerca per a la suficiència investigadora.
2012 - Convocatòria de Setembre.

INDEX

| | PÀGINA |
|---------------------------------------|---------------|
| • Certificat del director del treball | 3 |
| • Resum | 4 |
| • Introducció | 5 |
| • Material i Mètodes | 6-7 |
| • Resultats | 8-12 |
| • Discussió | 13-16 |
| • Conclusions | 16 |
| • Bibliografia | 17-19 |
| • Annexos | 20 |

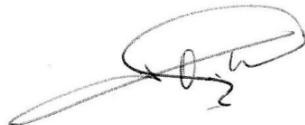
CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Joaquim Oristrell Salvà, Professor Adjunt de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona – Hospital Parc Taulí de Sabadell, i Cap del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**La Sarcoidosi a Osona: Revisió retrospectiva 1983-2011**" ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Xavier Pla i Salas**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de Setembre.

Barcelona, 23 de Juliol del dos mil dotze.



RESUM

Antecedents: No es disposa d'estudis epidemiològics recents que analitzin l'evolució de la incidència i prevalença de la Sarcoïdosi a Catalunya durant els darrers 20 anys.

Objectius: Determinar l'epidemiologia de la Sarcoïdosi a Osona. I descriure'n les característiques clíniques, radiològiques, analítiques i de l'evolució.

Material i mètodes: Identificació de casos amb possible Sarcoïdosi al nostre centre, entre 1983-2011. Selecció dels casos amb diagnòstic definitiu i revisió retrospectiva de històries clíniques. Recollida de dades demogràfiques, clíniques, diagnòstiques i evolutives. Anàlisi estadístic amb SPSS assumint significació estadística si $p < 0.05$.

Resultats: S'ha recollit un total de 55 casos, presentant una incidència de 2.12 casos/100000 habitants / any. La majoria foren dones (69%), i l'edat mitjana al diagnòstic fou de 47.8 (± 14.6) anys. La clínica més freqüent fou la simptomatologia general, seguida de la respiratòria i de les alteracions cutànies. La presentació clínica més freqüent fou la síndrome Löfgren 40% (presentació fonamentalment femenina), seguit dels símptomes respiratoris 29.1%, de la síndrome general 20%. Els patrons radiològics més freqüents foren l'Estadi I i II. En la majoria de casos es va fer el diagnòstic histopatològic, essent la biòpsia transbronquial la tècnica més utilitzada. Retard diagnòstic 5.9 (± 7.8) mesos. Mortalitat relacionada 7.6%.

Conclusions: La incidència ha estat superior a la publicada prèviament a Catalunya. A la nostra mostra hi ha un clar predomini femení, que es solen diagnosticar a major edat que els homes. La presentació clínica majoritària és la síndrome Löfgren. S'ha detectat un notable retard diagnòstic i una baixa mortalitat.

Paraules clau: Sarcoïdosi, Epidemiologia, Catalunya.

INTRODUCCIÓ

La Sarcoïdosi és una malaltia inflamatòria d'origen incert caracteritzada per la infiltració tissular de granulomes epitelioides no caseïficans. Es tracta d'una patologia heterogènia i d'evolució variable que pot variar des d'una afectació lleu i pràcticament asimptomàtica fins una malaltia de risc vital amb afectació pulmonar, cardíaca, cerebral o renal¹.

El diagnòstic requereix d'una clínica i radiologia suggestiva, però també de la demostració de granulomes no caseïficans en els teixits afectes, havent descartat altres malalties granulomatoses. Així per fer un diagnòstic acurat, es recomana una abordatge multimodal incloent un estudi clínic, radiològic i histopatològic². En alguns casos amb presentació molt característica, com la síndrome de Löfgren, el diagnòstic histopatològic no és imprescindible^{3,4}.

Encara que la Sarcoïdosi pot afectar virtualment qualsevol òrgan, l'afectació pulmonar és la més freqüent, i es considera que fins a un 90% dels casos tenen afectació d'aquest òrgan en algun moment de la seva evolució. Aquesta afectació orgànica és la que associa major morbiditat i mortalitat dins la Sarcoïdosi⁵.

Tot i que la Sarcoïdosi és una malaltia de causa desconeguda, s'ha postulat que pot ser deguda a una resposta immunològica alterada vers algun factor predisposant ambiental, en individus predisposats genèticament⁶.

La Sarcoïdosi té una distribució universal, però la incidència i presentació clínica varien molt geogràficament, inclús entre àrees relativament properes, segons sexe i grups ètnics, essent especialment alta en els països del Nord d'Europa i en Afroamericans (5-40 pacients/100000h/any), i molt menor en els països del Sud^{7,8}.

S'han realitzat varis estudis que han descrit l'epidemiologia a Espanya i a Catalunya, la majoria efectuats fa més de 10 anys⁹⁻¹⁷ (veure Taula 3). Recentment s'ha publicat un estudi a l'àrea de León (2001-2008), que demostra un franc augment de la incidència d'aquesta patologia en els darrers anys respecte als estudis previs, indicant una incidència de >4.5 casos/100000hab/any¹⁸. No hi ha estudis epidemiològics recents a l'àrea de Catalunya.

Aquest estudi de recerca pretén descriure l'epidemiologia, les característiques clíniques, radiològiques i analítiques, i l'evolució de la Sarcoïdosi a la comarca d'Osona (Catalunya central), i detectar les diferències amb les revisions prèvies.

MATERIAL I MÈTODES

Aquest estudi descriptiu de la "Sarcoïdosi a la comarca d'Osona", ha estat realitzat sota el marc d'un estudi de major dimensió, en el que es pretén esbrinar la epidemiologia global i específica de les Malalties Pulmonars Intersticials a la comarca: "Epidemiologia de les Malalties Pulmonars Intersticials a Osona" o estudi "OSO-MPI".

Dins del calaix de sastre de patologies que poden causar una Malaltia Pulmonar Intersticial (MPI), la Sarcoïdosi és una de les causes conegudes més freqüents. En aquesta revisió s'han seleccionat els casos de MPI deguts a Sarcoïdosi, i s'ha ampliat la recollida també pels casos de Sarcoïdosi extra-pulmonar per determinar l'epidemiologia global d'aquesta malaltia.

Es tracta d'un estudi realitzat al Consorci Hospitalari de Vic (CHV), que és l'únic Hospital de la comarca d'Osona. A més és l'únic centre de la comarca a on es realitzen exploracions complementàries imprescindibles per l'estudi de les MPI com: 1) la TAC toràcica d'alta resolució (TACAR) i 2) la Fibrobroncoscòpia (FBS). Per altra banda, la població de referència d'aquesta comarca, de la qual el CHV n'és l'hospital de referència està molt ben definida.

En aquest centre s'hi concentren la gran majoria de casos de MPI que s'esdevenen en aquesta comarca, fet que el fa idoni per a la realització d'estudis epidemiològics sobre aquest grup de malalties.

S'han inclòs casos diagnosticats de Sarcoidosi entre els anys 1983-2011. La revisió retrospectiva s'ha fet durant el 2012.

Inclusió de casos "possibles" de Sarcoïdosi: S'ha fet selecció inicial mitjançant: 1) la revisió de la codificació diagnòstica a l'alta hospitalària, 2) la revisió de TACAR realitzats, 3) la revisió de les biòpsies transbronquials, i 4) inclusió d'aquells casos identificats a consultes hospitalàries per especialistes (Pneumologia, Reumatologia, Medicina Interna).

Exclusió de casos "possibles" de Sarcoïdosi: Dels casos prèviament seleccionats, es van excloure 1) els que no residien a la comarca d'Osona (doncs el CHV és el centre de referència per la realització de TACAR i FBS també de comarques veïnes com el Ripollès i la Garrotxa, pel que s'ha tingut bona cura d'excloure els casos residents en aquestes comarques). 2) Els casos que tenien afectació pulmonar intersticial de causa infecciosa, 3) per radiació, o 4) per neoplàsia, 5) aquells en que la afectació intersticial resolvia espontàniament sense un diagnòstic

clar i 6) els menors de 18 anys.

Criteris d'inclusió i exclusió específics (Sarcoïdosi): Entre els pacients identificats com "possible" Sarcoïdosi, es van seleccionar només aquells amb diagnòstic definitiu de Sarcoïdosi, per a la revisió retrospectiva, segons els següents criteris: 1) demostració histopatològica dels granulomes no caseïficans en algun teixit afectat, 2) la Síndrome de Löfgren (afectació cutània d'extremitats inferiors + adenopaties hiliars), i 3) quadre clínico-radiològic compatible amb rentat bronco-alveolar (RBA) compatible¹⁹. Es van excloure els casos que no complissin aquests requisits.

Un cop seleccionats els casos definitius de Sarcoïdosi, es va fer una extensa recollida de dades retrospectiva que inclou tant dades demogràfiques, clíniques, analítiques, radiològiques, diagnòstiques i evolutives, així com de tractament.

La font de informació poblacional corresponent a la comarca d'Osona, s'ha extret del Banc d'estadístiques municipals de l'Institut d'Estadística de Catalunya.

L'estudi OSO-MPI fou aprovat pel comitè d'ètica (CEIC) del CHV i de la Fundació d'Osona per la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES) amb data del 25/4/2012 i té el codi CEIC 2009824 i el codi propi PR52. Veure Annex 1.

Estadísticament, les dades foren analitzades amb el paquet estadístic SPSS v12. Els valors s'han descrit amb la mitjana i la desviació típica quan es tractava de variables quantitatives o, en les variables qualitatives, s'han descrit amb la seva freqüència i amb el percentatge. Els contrastos s'han fet amb la prova de la χ^2 quadrada (i la prova exacta de Fisher) quan s'han comparat variables qualitatives i amb la T d'Student quan s'han contrastat variables quantitatives amb variables qualitatives dicotòmiques o l'Anova amb variables policotòmiques. Si les variables quantitatives no seguien la distribució normal (prova de Kolmogorov-Smirnov) s'han utilitzat les proves equivalents no paramètriques per al seu contrast. S'han considerat com a estadísticament significatius els contrastos amb un valor de p inferior a 0'05.

RESULTATS

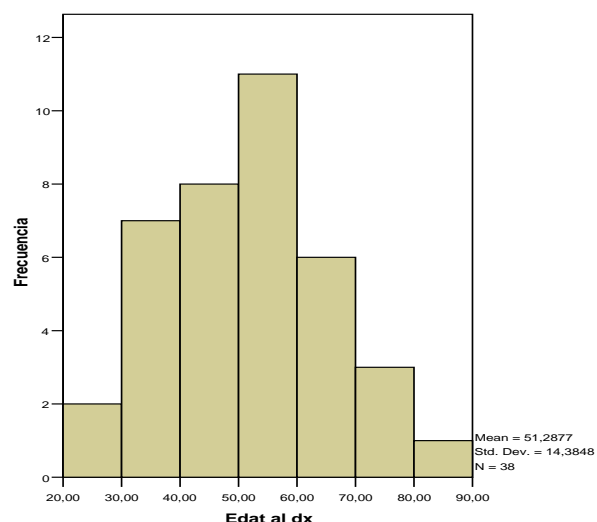
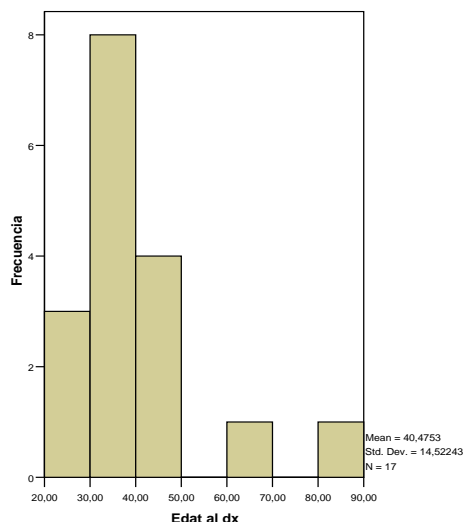
Epidemiologia

Es van recollir 55 casos de Sarcoidosi amb una incidència de 2.12 casos/100000habitants/any.

S'observà un predomini de pacients del sexe femení (n=38, 69%), amb una proporció Home:Dona de 1:2.

L'edat mitjana al diagnòstic de la mostra fou de 47.8 (± 14.6) anys. L'edat al diagnòstic fou significativament més elevada en dones que en homes (51.3 versus 40.5; $p=0.01$). Així doncs apareix un pic de presentació bimodal, en que el factor més determinant és el gènere. Existeix un pic de presentació a la 4a dècada de vida, coincidint amb el pic d'incidència en homes i un altre pic de presentació a la 6a dècada de vida, coincidint amb el pic femení (veure Gràfiques 1 i 2).

GRÀFICA 1 (Histograma d'edat en homes) GRÀFICA 2 (Histograma d'edat en dones)



Comorbiditat

En quant a les comorbiditats fins un 36.4% tenien Hipertensió, 10.9% eren Diabètics, 7.3% tenien Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica, 5.5% eren Dislipèmics i 3.6% eren asmàtics.

Fins un 29.1% eren o havien estat fumadors.

Fins a vuit pacients (14.5%) presentaven comorbiditat autoimmunitària: 3 Artritis Reumatoïde, 1 Tiroïditis autoimmune, 1 citopènia autoimmune, 1 DM tipus 1, 1 anèmia perniciosa i 1 síndrome Sjögren primari.

Clínica

La presentació clínica més freqüent fou el Síndrome de Löfgren (n=22; 40%), els símptomes respiratoris (n=16; 29.1%), la síndrome general (n=11; 20%) (caracteritzada per simptomatologia inespecífica com el malestar general, astènia, debilitat, febre, inapetència) i la miscel·lània (n=5; 9.1%). En 1 cas la forma de presentació fou la Síndrome Heerfordt (febre, parotiditis, paràlisi facial perifèrica i uveïtis)^{20,21}.

Pel que fa als símptomes més freqüents foren el malestar general (n=33; 60%), la febre (n=25; 45.5%), la dispnea, les artràlgies i les alteracions cutànies (n=23; 41.9%), la tos i el síndrome constitucional (n=21; 38.2%) i la uveïtis (n=4; 7.8%) (veure Taula 1).

Entre les alteracions cutànies, els més freqüents foren l'eritema nodós 30.9% i els nòduls subcutanis 10%.

Es detecta una associació significativa entre la presència de crepitants a l'exploració i major edat al diagnòstic (54a vs 45a p=0.038), sense que cap altre paràmetre clínic tingui associació significativa entre edat al diagnòstic o bé amb el retard diagnòstic.

També es detecta una menor prevalença d'alteracions cutànies entre els homes 17.6% que entre les dones 58% de forma estadísticament significativa (p = 0.033).

TAULA 1 (Símptomes i Presentacions clíniques més freqüents de la mostra)

| <u>Símptomes</u> | <u>Freqüència(%)</u> | <u>Presentació clínica</u> | <u>Freqüència(%)</u> |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Malestar general | 60 | Síndrome Löfgren | 40 |
| Febre | 45.5 | Símptomes Respiratoris | 29.1 |
| Dispnea | 41.9 | Síndrome General | 20 |
| Artràlgies | 41.9 | Miscel·lània | 9.1 |
| Alt. cutànies | 41.9 | Síndrome Heerfordt | 1.8 (1 cas) |
| Tos | 38.2 | | |
| Síndrome Constitucional | 38.2 | | |
| Uveïtis | 7.8 | | |

En relació als canvis de presentació clínica respecte al gènere, es detecta tendència significativa a presentar més Síndrome de Löfgren per part de les dones (50% vs 17%, p=0.037).

Laboratori

Les troballes analítiques més destacables foren l'elevació de la proteïna C reactiva (PCR) mitjana 33.1 (±30.4)mg/L (normal <10mg/L), l'elevació de la Velocitat de Sedimentació

Globular (VSG) mitjana 34.3 (± 24.5)mm/h (normal <20 mm/h), l'elevació de la Lactat Deshidrogenasa (LDH) 406 (± 112.1)UI/L (normal 208-378UI/L) i l'elevació de la Enzima Conversora d'Angiotensina (ECA) 128 (± 122.5)UI/L (normal 8-52UI/L). Les mitjanes dels paràmetres mesurats de funció renal, funció hepàtica, hemoglobina, albúmina i Creatin Kinasa (CK) foren normals.

Els ANA's foren positius de forma significativa en 4 ocasions: 7.3% (patró Homogeni (n=2), anti-centromèric (n=1) i motejat (n=1). La mitjana del valor del Factor Reumatoide fou 46.5 (± 112.9)UI/ml (normal <15 UI/mL).

Radiologia

Les troballes radiològiques pel TACAR, segons els patrons radiològics de la Sarcoïdosi foren: Estadi I: 36.4%(n=20), Estadi II: 40%(n=22), Estadi III: 3.6%(n=2), Estadi IV: 5.5%(n=3), Estadi 0: 14.5%(n=8).

Es va realitzar Gammagrafia amb Gal·li en 17 casos (30.9%), essent positiva i suggestiva d'afectació per Sarcoïdosi en el 94.1% dels casos. Es va detectar una davallada en la realització d'aquesta prova els darrers anys de revisió.

Diagnòstic

En quant al funcionalisme respiratori es van realitzar fins a 49 Proves Funcionals Respiratòries (PFR) a l'inici del seguiment, amb un índex CVF/VEMS mitjà del 80 (± 14)%, Volum Espirat Màxim en el primer Segon (VEMS) mitjà del 78.1 (± 25)% i una Capacitat Vital Forçada (CVF) mitjana del 77.4 (± 22.6)%.

Fins a un 38.7% (n=19) dels pacients amb PFR tenien component restrictiu (CVF <70 %).

I només un 9.5% (n=2), dels que es va fer estudi de Difusió de monòxid de Carboni (DLCO) (n=21), presentaven una difusió alterada (DLCO <70 %).

En 36 ocasions es va fer PFR de control al final del seguiment, sense detectar canvis significatius de CVF mitjana final 76.7 (± 27.3)%.

Es va realitzar FBS en el 54.5%, i el RBA de les mostres presentaven els següents percentatges cel·lulars mitjans: Limfòcits 43.7(± 20.6)%, Macròfags 49.8(± 19.4)% i Neutròfils 6.0(± 6)%.

Tots els pacients (100%) entre els que es va realitzar RBA, tenien Limfocitosi al RBA ($> 0 = 10\%$ Limfòcits).

Al 70.9% dels pacients es va fer diagnòstic histopatològic. El tipus de biòpsia diagnòstica fou: transbronquial en 29.1% (n=16), pell 10.9% (n=6), ganglionar perifèrica 9.1% (n=5), muscular 7.3% (n=4), mediastinoscòpia 7.3% (n=4), pulmonar oberta 3.6% (n=2) i altres 5.4% (n=3).

El retard diagnòstic, entès com la diferència de temps entre el inici dels símptomes relacionats amb la Sarcoïdosi i la realització del diagnòstic, fou de 5.95 (± 7.8 ; rang 0.5–51.1) mesos de mitjana, sense detectar cap característica demogràfica o clínica que s'hi relacioni de forma significativa.

Evolució i tractament

El seguiment mig dels pacients fou de 66.1 (± 9.8) mesos.

Durant el seguiment, fins a 12 pacients van morir (21.8%), però només 4 foren èxits relacionats amb la Sarcoïdosi, representant doncs, un 7.3% de mortalitat relacionada (1.5 casos/milió d'habitants /any), amb un pronòstic vital en el moment del diagnòstic de 8.31 anys (0.75–15.54) anys.

Vint pacients van reingressar (36.6%), i ho van fer amb una reiteració de 1.95 ingressos per pacient reingressador, en un seguiment mig de 70.2 (± 57.3) mesos.

Radiològicament, només es constata empitjorament radiològic en 6 casos.

Un cas fou per efecte advers farmacològic (Etanercept), amb resolució clínica a la retirada²².

En quant al tractament rebut, fins a 10 pacients (18.2%) no van requerir cap tractament.

Entre els que van rebre tractament, els fàrmacs més utilitzats foren: 81.8% Corticoides, 10.9% Metotrexate, 9.1% Azatioprina, 7.3% Hidroxicloroquina, 5.45% Infliximab i 3.6% Ciclosporina.

Fins a 3 casos van necessitar oxigeno-teràpia domiciliària (5.5%).

A la Taula 2, s'han descrit tots els factors en què s'ha detectat relació amb la mortalitat, tant els que presenten una relació significativa, com els que presenten una tendència no significativa més dèbil. Podent resumir com a:

- Factors de mal pronòstic: clínica respiratòria al diagnòstic (presència de crepitants bibasals*, dispnea, tos), afectació hepàtica*, xifres altes de urea, alteració funcional respiratòria severa* i major edat al diagnòstic*.

· Factors de bon pronòstic: la clínica constitucional i la febre al diagnòstic i probablement les xifres de ECA altes al diagnòstic.

TAULA 2 (Factors probablement relacionats amb el pronòstic vital de la Sarcoidosi)

| VARIABLE | EXITUS | SUPERVIVENTS | Significació (p) |
|-------------------------|--------|--------------|------------------|
| Dispnea esforç (%) | 75% | 39% | 0.192 |
| Crepitants bibasals (%) | 100% | 27.5% | 0.009* |
| Tos (%) | 75% | 35.3% | 0.150 |
| Sdr. Constitucional (%) | 0% | 41.2% | 0.136 |
| Febre (%) | 0% | 49% | 0.080 |
| Urea (mg/dl) | 45.7 | 33.3 | 0.075 |
| Bilirubina (mg/dl) | 1.7 | 0.4 | <0.001* |
| ECA (UI/L) | 38.3 | 134.4 | 0.193 |
| CVF al dx (%) | 48.2% | 80.1% | <0.001* |
| VEMS al dx (%) | 47.7% | 80.6% | 0.010* |
| Edat (anys) | 62.2 | 46.8 | 0.049* |

* Amb significació estadística.

DISCUSSIÓ

En aquest estudi s'ha recollit la incidència de Sarcoïdosi més alta mai descrita prèviament a Catalunya, i una de les més altes mai descrites a Espanya (veure Taula 3).

L'elevada incidència de Sarcoïdosi detectada en el nostre estudi (gairebé el doble de la publicada a Catalunya amb anterioritat), pot ser atribuïda a una major exhaustivitat en la identificació de casos (cerca de casos possibles amb diferents estratègies), facilitada per la recollida en un sol centre (amb una població de referència molt ben definida), permetent una acurada estimació de dades epidemiològiques.

Tot i així, aquesta malaltia sol estar infradiagnosticada, tal i com ja ha estat publicat en sèries de necròpsies^{24,25}, doncs alguns casos poden presentar-se de forma molt insidiosa o amb simptomatologia molt inespecífica. A més la Sarcoïdosi pot remetre sola sense requerir tractament. Així doncs, per la realització del diagnòstic, es depèn en gran mesura, del reconeixement simptomatològic i del grau de sospita clínica de l'entorn mèdic.

Tots aquests factors poden influir molt en aquesta fluctuació de incidències publicades.

Per altra banda, aquesta incidència detectada, malgrat ser superior majoritàriament a les publicacions prèvies de regions properes, continua estant a molta distància de les altes incidències publicades en els països del Nord d'Europa, assemblant-se més a les incidències publicades al Japó²³. Amb l'excepció de la publicació recent de la incidència detectada a la regió de León, que sí que presenta una incidència més propera a la de països nòrdics¹⁸.

TAULA 3 (Incidències de Sarcoïdosi publicades a Espanya)

| Lloc | Any | Nº casos | Incidència* | Bibliografia |
|-----------|----------------|----------|-------------|--------------|
| Barcelona | 1979 | ? | 1.2 | 9 |
| Barcelona | 1972-1986 | 425 | 1.2 | 11 |
| Catalunya | 1979 i 1986-88 | 245 | 1.36 | 13 |
| Osona | 1983-2011 | 55 | 2.12 | Sèrie pròpia |
| Coruña | 1974-1982 | 40 | 1.2 | 10 |
| Salamanca | 1983-1988 | 30 | 1.4 | 12 |
| Coruña | 1974-1989 | 94 | ?? | 14 |
| Palència | 1988-1990 | 14 | 2.3 | 15 |
| León | 1993-2001 | 46 | 1.37 | 16 |
| Espanya | 2000-2001 | 76 | 1.13 | 17 |
| León | 2001-2008 | 118 | 4.51 | 18 |

* Incidència mesurada per 100000 habitants / any.

Tot i que l'edat mitjana global és de 47'8 anys, l'edat de presentació és significativament més jove en homes (40 anys) que en dones (51 anys), descrivint un pic de presentació bimodal en relació al gènere: 1) a la 4a dècada en homes i 2) a la 6a dècada en dones. Aquestes troballes en la nostra sèrie no coincideixen amb la descripció del pic de incidència únic entre la 3a i 4a dècada de vida publicada prèviament²⁶. De fet, en una publicació escandinava es fa referència també a un pic d'incidència d'edat bimodal, però a diferència de la nostra sèrie, el pic bimodal, és només en el gènere femení (amb un pic a la 3a dècada i una altre pic a la 7a dècada)²⁷. També s'ha descrit un pic d'incidència en dones majors de 50 anys en sèries del Japó^{7,28}.

En quant a la comorbiditat, s'identifica la HTA com la comorbiditat més freqüent, així com en altres sèries de Sarcoidosi en Afro-americans²⁹.

En quant a la clínica, a la nostra sèrie existeix un nombre important de pacients amb presentació poc específica tant per presentació clínica en forma de síndrome general (20%), com per presència de símptomes aïllats com malestar general (60%), febre (45.5%), inapetència i pèrdua de pes (38.2%), però que no s'han pogut relacionar de forma clara amb una major retard diagnòstic.

Com en sèries prèvies, també s'ha detectat una relació significativa entre la presentació en forma de Síndrome de Löfgren i el gènere femení. El patró radiològic, com en les sèries publicades anteriorment, ha estat amb predomini dels patrons I i II^{10-16,18}.

Cal esmentar que fins a un 30% dels casos, es va realitzar una Gammagrafia amb Gal·li-67, però que aquesta tècnica s'ha deixat de utilitzar en els darrers anys, en relació a un millor coneixement de baixa utilitat d'aquesta prova diagnòstica per aquesta malaltia, i en relació a un millora de les tècniques d'imatge (TACAR) tant pel que fa a utilitat en la caracterització de la malaltia, com disponibilitat.

La biòpsia transbronquial ha estat l'exploració de confirmació diagnòstica més freqüent, tal com s'ha anat publicant en les darreres sèries¹⁸.

El retard diagnòstic de la nostra sèrie ha estat de 5.9 (± 7.8) mesos, sense detectar relació significativa amb cap simptomatologia, presentació clínica, dada analítica ni demogràfica, així com s'havia relacionat en altres sèries. Aquesta xifra, que és superior a la única publicada prèviament de 3.6 (± 11.6) mesos¹⁸, es creu deguda a la simptomatologia predominant poc

específica que dificulta la sospita diagnòstica, la falta d'una prova diagnòstica ràpida i incruenta i a l'existència de casos poc simptomàtics amb una possible autoressolució.

Per altra banda, en aquesta publicació¹⁸, es defineix el retard diagnòstic com el temps entre la primera valoració mèdica especialitzada i el moment del diagnòstic, en canvi, en el nostre treball, s'ha definit com el temps entre el inici dels símptomes i el moment del diagnòstic. Diferència que també pot ajudar a justificar el major retard diagnòstic detectat en el nostre treball.

S'ha detectat una baixa mortalitat i un notable nombre de pacients reingressadors, xifres d'evolució que prèviament no havien estat publicades. Així com dades en relació al tractament rebut, amb un alt percentatge de pacients tractats amb corticoides, malgrat l'existència de criteris restrictius sobre el tractament en Sarcoidosi¹.

Tot i el baix nombre de casos que han estat èxits ($n=4$), s'han detectat associacions entre diferents factors demogràfics, clínics, funcionals i analítics, i la mortalitat associada, permetent definir i aproximar alguns factors pronòstics de la nostra sèrie:

Així s'ha detectat una relació significativa ($p<0.05$) amb major mortalitat: 1) una major edat en el moment del diagnòstic, 2) l'existència de crepitants bibasals a l'exploració en el diagnòstic, 3) un funcionalisme respiratori alterat (VEMS i CVF baix) al diagnòstic, i 4) l'augment de bilirubina (com a probable predictor d'afectació hepàtica).

Donat el baix nombre de casos èxits (que determina una baixa potència estadística per a la inferència en aquesta associació), també s'ha volgut descriure, aquells factores que amb relació no significativa ($p>0.05$) com: A) *relació amb major mortalitat*: la presència de clínica respiratòria com la tos i la dispnea al diagnòstic, així com les xifres de Urea més elevades. B) *relació amb menor mortalitat*: la presència de síndrome constitucional i la febre al diagnòstic, així com nivells alts d'ECA.

Aquestes associacions detectades en la nostra mostra estan en congruència amb els factors pronòstic publicats a la literatura mèdica. Així, s'ha relacionat la edat precoç al diagnòstic, l'existència d'eritema nodós i les troballes en vidre desllustrat al TACAR com factors de bon pronòstic³⁰. També s'ha relacionat el deterior funcional respiratori, les lesions parenquimatoses al TACAR i una tensió arterial alta a l'aurícula dreta com factors de mal pronòstic vital^{31,32}. I

finalment, també s'ha relacionat específicament els símptomes respiratoris i el deteriorament del VEMS i CVF amb mal pronòstic vital en la Sarcoïdosi intratoràctica³⁴.

Finalment, s'ha d'esmentar, que aquest estudi pot estar afectat per les limitacions inherents als estudis retrospectius. Així, les dades mancants en els registres clínics no són resolubles. I cal tenir en compte que durant el llarg període de fase retrospectiva, tot i no donar-se canvis en els criteris diagnòstics de la Sarcoïdosi, si que hi ha hagut canvis aportats per la tecnologia diagnòstica que poden haver afectat la detecció i tipificació de casos.

CONCLUSIONS

La incidència de la nostra mostra és la més alta publicada a una àrea de Catalunya, i de les més altes publicades a Espanya. És una mostra de predomini femení, amb un pic d'incidència més tardà que no en homes. La clínica és variada, predominant la simptomatologia general seguit dels símptomes respiratoris i cutanis. La presentació més freqüent és la síndrome de Löfgren que és una presentació predominantment femenina. Els patrons radiològics més freqüents han estat els més benignes I-II, amb prop de 15% de casos extra-toràcics (estadi 0). La prova diagnòstica més utilitzada ha estat al biòpsia transbronquial. El tractament més utilitzat han estat els corticoides. La mostra ha tingut una baixa mortalitat relacionada, i un retard diagnòstic notable.

BIBLIOGRAFIA

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Eng J Med. 1997;336:1224—34.
2. Joint Statement of the ATS, ERS and WASOG. Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:736—55.
3. Reich JM, Brouns MC, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I Sarcoidosis: a risk/Benefit, costs/Benefit analysis. Chest 1998; 113: 147-53.
4. A.Xaubet, J.Ancoschea, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas Arch Bronconeumol 2003;39(12):580-600.
5. Eva Criado MD, et al. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation. RadioGraphics 2010; 30:1567—1586.
6. Grunewald J. Genetics of Sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:434.
7. Sharma OP. Sarcoidosis Around the World. Clin Chest Med. 2008;29:357—63.
8. Baughman RP, Teirstein AS, et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1885—9.
9. . En: Badrinas F, Morera J, editors. *Sarcoidosis*. Barcelona: Ediciones Doyma S.A; 1989. p. 63—78.
10. , Masa JF, Vereá H, Fontan J, Mosquera JA, Galdo F, et al. 40 pacientes. Rev Clin Esp. 1985;176:32—4.
11. Bad , Graña J, Vidal R, Ruiz Manzano J, et al. Sarcoidosis en Catalunya 425 casos. Med Clin (Barc). 1989;93:81—7.
12. series nacionales. Rev Clin Esp. 1991;189:159—62.
13. , Alsina JM, Mañ , Puyol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1996;13:153—8.
14. Atanes A, de , Aspe B, Graña J, Burson JMS, et al. Estudio de 94 casos de sarcoidosis con especial referencia al eritema nudoso. Rev Clin Esp. 1992;191:65—70.

27. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982: epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990;7:50-7.
28. Hosoda Y, Yamaguchi M, et al. *Clin Chest Med*. 1997; 18: 681-94.
29. Westney GE, Habib S, et al. Comorbid illnesses and chest radiographic severity in African-American sarcoidosis patients. *Lung* 2007; 185 (3): 131-7.
30. Krychniak-Soszka A, Kuś J. Prognostic value of some clinical, radiological, laboratory and functional parameters in sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70(11-12): 573-82.
31. Arcasoy SM, Chritie JD, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001 Sep; 120 (3): 873-80.
32. Nagai S, Shigematsu M, et al. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999 Sep; 5 (5): 293-8.
33. Vestbo J, Viskum K. Long-term prognosis of pulmonary sarcoidosis. 1. Prognostic value of lung function and symptoms. *Ugeskr Leager* 1995 May 15; 157 (20): 2844-7.



Informe del CEIC d'aprovació de l'estudi

Dr. Eduardo Kanterewicz, President del Comitè Ètic d' Investigació Clínica de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitàries (FORES)

Faig constar

Que d'acord amb els antecedents documentals que existeixen en els arxius del CEIC,

PLA SALAS XAVIER

consta en qualitat d'investigador/a principal del projecte:

Epidemiologia de la malaltia pulmonar intersticial a Osona

Codi CEIC 2009824 Codi Propi PR52

Va ser aprovat per aquest CEIC el 27/03/2012

Promotor **CONSORCI HOSPITALARI DE VIC**

Codi Promotor **OSO-MPI**

Col·laboradors de l'estudi:

LUCCHETTI D'ANIELLO, GIANNI ENRICO
LOSTE ANDREU, CORA
AZUAJE TOVAR, CARLOS

Eduardo Kanterewicz

Vic, 25 de abril de 2012